

复方黄芩“水膜”外用治疗急性湿疹抗炎和抑制金黄色葡萄球菌的实验研究

王首帆 徐宜厚 徐爱琴 朱立宏 秦宗碧 邱百怡

(武汉市中医医院皮肤科,武汉,430000)

摘要 目的:探讨复方黄芩“水膜”外用对急性湿疹大鼠皮肤抗炎和抑制金黄色葡萄球菌的作用机制。方法:64 只雄性大鼠根据随机数字表法分为复方黄芩“水膜”观察组(黄芩组)、黄蒲洁肤洗液组(黄蒲组)、硼酸液组(硼酸组)和生理盐水组(盐水组)4 组,每组 16 只,鼠右耳予以 100%二甲苯致炎后,分别用各组药物湿敷 1 h 进行干预。检测大鼠右耳肿胀程度;常规 HE 染色,观察各组每个视野 100 个表皮细胞中的炎性反应细胞数。采用试管稀释法对 4 组所用药物作连续对倍稀释,观察体外对金黄色葡萄球菌的抑制情况。结果:1)与盐水组比较,黄芩组、黄蒲组和硼酸组大鼠右耳肿胀度均下降(均 $P < 0.05$),其中黄芩组和硼酸组较黄蒲组显著下降($P < 0.05$),而黄芩组与硼酸组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2)与盐水组比较,黄芩组、黄蒲组和硼酸组大鼠右耳表皮细胞中炎性反应细胞数均减少(均 $P < 0.05$),其中黄芩组和硼酸组较黄蒲组显著减少($P < 0.05$),而黄芩组与硼酸组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。3)黄芩组最低抑菌浓度(MIC)为 15.6 mg/mL(1:16),药物最小杀菌浓度(MBC)为 7.8 mg/mL(1:8),高于硼酸组($P < 0.05$)而低于黄蒲组($P < 0.05$)。结论:复方黄芩“水膜”外用治疗急性湿疹能有效改善大鼠的肿胀度,具有良好的抗炎和抑制金黄色葡萄球菌的作用。

关键词 复方黄芩;“水膜”;急性湿疹;抗炎;金黄色葡萄球菌

Experimental Study on the External Treatment of Compound Radix Scutellariae “Water Film” of Acute Eczema with Anti-Inflammatory and Inhibiting Staphylococcus Aureus

Wang Shoufan, Xu Yihou, Xu Aiqin, Zhu Lihong, Qin Zongbi, Qiu Baiyi

(Department of Dermatology, Wuhan Traditional Chinese Medicine Hospital, Wuhan 430000, China)

Abstract **Objective:** To study the compound Radix Scutellariae “water film” in the treatment of acute eczema with anti-inflammatory and inhibiting Staphylococcus aureus. **Methods:** A total of 64 male rats were randomly divided into Compound Radix Scutellariae “water film” treatment group, Huang Pu Lotion group, boric acid solution group and normal saline group with 16 in each group. Mice were given 100% xylene induced inflammation respectively, and each group was given wet drug 1 h intervention. The degree of ear swelling in rats was detected. The number of inflammatory cells in 100 epidermal cells of each group was observed by routine HE staining. The drugs of 4 groups were continuously diluted for two times, and the inhibitory effect on Staphylococcus aureus was observed in vitro. **Results:** 1) Compared with the normal saline group, right ear swelling of rats in Compound Radix Scutellariae “water film” group, Huang Pu Lotion group and boric acid group decreased ($P < 0.05$); the Compound Radix Scutellariae “water film” group and boric acid group than in Huang Pu Lotion group decreased significantly ($P < 0.05$), but no significant difference between Radix Scutellariae group and boric acid group ($P > 0.05$). 2) Compared with the normal saline group, the number of inflammatory cells of right ear epidermal cells of rats in Radix Scutellariae group, Huang Pu Lotion Group and boric acid group were decreased ($P < 0.05$); the inflammatory cells in Radix Scutellariae group and boric acid group decreased more significantly than in Huang Pu Lotion group ($P < 0.05$), but no significant difference between Radix Scutellariae group and boric acid group ($P > 0.05$). 3) The MIC of Radix Scutellariae group was 15.6 mg/mL (1:16) and MBC was 7.8 mg/mL (1:8), which was higher than that of boric acid ($P < 0.05$) and lower than that of Huang Pu Lotion group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The treatment of acute eczema with Compound Radix Scutellariae “water film” can improve the swelling degree of rats, and has good anti-inflammatory and inhibitory effect on Staphylococcus aureus.

Key Words Compound Radix Scutellariae; Water film; Acute eczema; Anti inflammation; Staphylococcus aureus

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.01.017

湿疹是最常见的以皮损对称分布、剧烈瘙痒等为临床表现的一种过敏性炎性反应性皮肤病,根据国内普查发现其中以急性湿疹发病率最高,约占52%^[1-3]。湿疹病因复杂,现代医学主要归因于环境等因素引起的皮肤过敏、感染等,因此针对湿疹病因病理主要以抗过敏药物、抗组胺药和皮质类固醇激素为主要治疗方案,这些外用制剂的治疗虽然能够控制急性湿疹的临床症状,改善皮肤丘疹、渗出和瘙痒等症状,但是长期使用这类药物存在易反复发作、加重病情等不良反应^[4-7]。因此探寻安全有效的中药外用制剂十分必要。纵观古今文献未见湿疹的病名,由古籍记载参照对应临床症状可得将湿疹归属于中医学“疮”“癣”和“风”的范畴。《诸病源候论·疮病诸候》中有“疮”的病因病机相关记载“湿热相搏,故头面身体皆生疮。其疮初如疔,须臾生汁,热胜者则变为脓,随疮随发”,认为急性湿疹发病虽在表但病根在里,属于先天禀赋不足,又外感六淫内蕴湿热,内外合邪浸淫肌肤发疮疹^[8-9]。本研究选用复方黄芩“水膜”湿敷患处以清泻湿热、凉血消肿止痒,标本兼治,观察其抗炎和抑制金黄色葡萄球菌的作用。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料 64只雄性大鼠,体重为180~200 g,购自武汉爱博泰克生物科技有限公司,许可证号:SCXX(鄂)2007-0029。动物饲养于本单位动物实验中心,饲养条件:温度(23 ± 1) $^{\circ}\text{C}$,湿度(50 ± 1)%,以12/12 h为光暗周期。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 根据随机数字表法分为复方黄芩“水膜”观察组(黄芩组)、黄蒲洁肤洗液组(黄蒲组)、硼酸液组(硼酸组)和生理盐水组(盐水组)4组,每组16只。同等环境下,正常供水和垫料,所有雄性大鼠用10%水合氯醛腹腔注射麻醉,将大鼠右耳予以100%二甲苯致炎后。出现肉眼可见的右耳肿胀即为造模成功。见图1。

1.2.2 干预方法 动物造模后进行干预。1)黄芩组:以复方黄芩“水膜”(即复方黄芩水煎剂精制而成的浓缩药液“水膜”)湿敷右耳;2)黄蒲组:以黄蒲洁肤洗液(厂家五〇五药业有限公司;国药准字B20021012药味组成:黄柏、蛇床子、黄连、土茯苓、白鲜皮、苦参、百部、虎杖、蒲公英、丹参、丁香、地肤子)湿敷右耳;3)硼酸组:以硼酸液(厂家东莞市辉宏化工有限公司;生产批号29182942)湿敷右耳;4)盐水组:以生理盐水湿敷右耳。以上4组均湿敷1

h,分6次湿敷(每次间隔10 min),10 min/次。

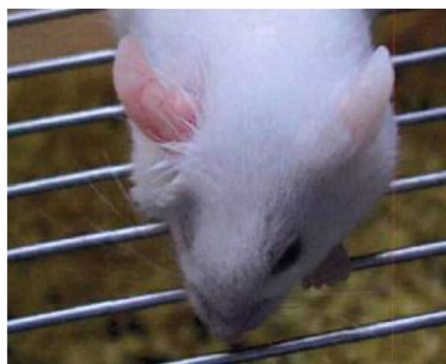


图1 大鼠右耳急性湿疹造模成功

1.2.3 检测指标与方法

1.2.3.1 大鼠右耳肿胀程度 每组8只大鼠麻醉处死,切除大鼠左右两耳,右耳肿胀程度为两耳的重量差。

1.2.3.2 大鼠表皮细胞形态学 每组随机选取8只大鼠,麻醉处死后取大鼠右耳于10%多聚甲醛中固定,并根据标准组织学技术石蜡包埋,连续切片,4 μm /片,常规HE染色,观察各组每个视野100个表皮细胞中的炎性反应细胞数。

1.2.3.3 体外对金黄色葡萄球菌的抑制 将金黄色葡萄球菌(ATCC25923,中国药品生物制品检定所)接种于营养肉汤培养基,培养传代,配成 2×10^8 /mL的菌液,采用试管稀释法对4种药物作连续对倍稀释(每个试管总量为1 mL),再加入10 μL 菌液,比较找出对金黄色葡萄球菌最低抑菌浓度(MIC);同时再转种于固定培养基,观察有无细菌生长,找出药物的最小杀菌浓度(MBC)。

1.3 统计学方法 采用SPSS 18.0统计软件进行数据分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验或秩和检验;计数资料以例数(百分率)表示,采用非参数 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 复方黄芩“水膜”对大鼠右耳肿胀度的影响

与盐水组比较,黄芩组、黄蒲组和硼酸组大鼠右耳的肿胀度均下降($P < 0.05$),其中黄芩组和硼酸组较黄蒲组显著下降($P < 0.05$),而黄芩组与硼酸组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 各组大鼠表皮细胞的形态学观察 与盐水组比较,黄芩组、黄蒲组和硼酸组大鼠右耳表皮细胞中炎性反应细胞数均减少($P < 0.05$),其中黄芩组和硼酸组较黄蒲组显著减少($P < 0.05$),而黄芩组与硼酸组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1、图2、表2。

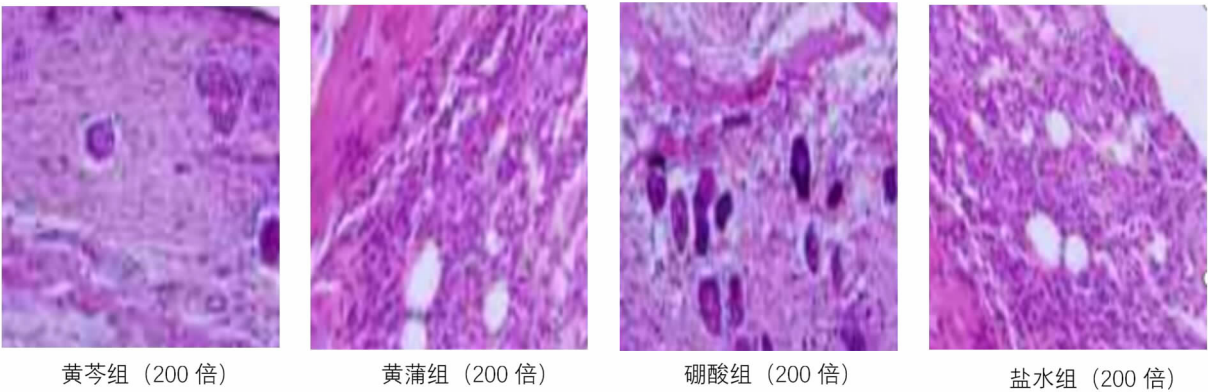


图2 各组大鼠表皮细胞 HE 染色观察炎症反应细胞数 (HE,200 ×)

表 1 各组大鼠肿胀度、抑制率、淋巴细胞计数比较

组别	肿胀度 ($\bar{x} \pm s, \text{mg}$)	抑制率 (%)	淋巴细胞计数 ($\bar{x} \pm s, \%$)
黄芩组($n=8$)	$3.05 \pm 1.52^{*\Delta}$	41.5	$48.97 \pm 10.02^{*\Delta}$
黄蒲组($n=8$)	$4.02 \pm 1.16^{\Delta}$	29.4	$60.05 \pm 8.37^{\Delta}$
硼酸组($n=8$)	$2.67 \pm 1.49^{*\Delta}$	48.7	$51.76 \pm 4.98^{*\Delta}$
盐水组($n=8$)	5.31 ± 1.54	—	77.64 ± 8.43
F	8.167		12.741
P	0.02		0.001

注:与黄蒲组比较,* $P<0.05$;与盐水组比较, $^{\Delta}P<0.05$

2.3 各组对金黄色葡萄球菌的抑制作用 黄芩组 MIC 为 15.6 mg/mL (1:16),MBC 为 7.8 mg/mL (1:8),高于硼酸组 ($P<0.05$) 而低于黄蒲组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组对金黄色葡萄球菌的抑制作用 (mg/mL)

指标	黄芩组	黄蒲组	硼酸组	盐水组
MIC	15.6(1:16)	31.2(1:4)	1.25(1:32)	—
MBC	7.8(1:8)	15.6(1:2)	0.625(1:16)	—

3 讨论

《黄帝内经》原文以“诸痛痒疮,皆属于心”和“营气不从,逆于肉里,乃生痈肿”道出急性湿疹的病因病机,心火旺盛,脾虚生湿,心火旺而耗血伤阴,脾虚,脾失健运,湿热内蕴而血燥风动,不能及时滋养肌肤;又外感风湿热邪,心主血脉,血热偏虚,湿热淫邪内外相搏,肌肤浸淫而发疮。中医外治法历史悠久、疗效确切,采用在急性湿疹患者局部外用药,使药力直接作用于病所,从而达到治病的目的^[10-13]。急性湿疹好发于皮肤,其病位表浅,丘疹、脓疱等病灶外露可见,采用中药外治的方法不仅可以使药力直达病所,药物直接作用于患处而透达腠理,舒畅患处所经经脉,调和气血,扶正祛邪,还能通过腠理毛窍,经皮给药透皮吸收循经深入脏腑,内外合治,治标的同时兼顾治本,疗效更显著。经皮给药

具有诸多优势,比如使药效不被胃肠道酶、消化液、PH 值等口服药物必经的渠道所虚弱,因此近年来医者对中药外用制剂的研究从透皮吸收机制研究、透皮吸收促进剂研究等方面展开,并取得不错的研究成果。目前中药外用制剂剂型繁多,有水剂、油剂、酊剂、糊剂和软膏剂等,其中水剂属于“水膜”疗法,即将外用中药以水煎煮获得浓缩药液后湿敷于患处,形成一个“水膜”的隔离效应,使外界与皮损暂时隔断,促进药物发挥透达腠理,舒畅患处所经经脉、调和气血、扶正祛邪的作用;而其他诸如油剂、酊剂、糊剂和软膏剂等剂型,需要复杂的制备工艺才能实现,不如“水膜”便利、价廉^[14]。因此本研究选择复方黄芩“水膜”的外用治疗方法,结果显示复方黄芩“水膜”可有效改善急性湿疹大鼠耳廓肿胀程度。

急性湿疹一种具有急性炎症反应的常见过敏性炎症反应性皮肤病,中医学临床症状主要体现在局部患处皮肤红、肿、热;全身症状则以心烦、口渴、舌红、苔黄、尿黄、便干等表现出炎症反应。现代医学研究^[15-17]中发现,急性湿疹皮损处组织炎症反应时释放炎症反应递质,比如组胺、5-羟色胺(5-HT)、前列腺素 E_2 (PGE_2) 等,这些炎症反应递质的释放造成皮损局部血流速度增速,血管扩张;血液代谢增加充血;血液产热增加而导致皮损处皮肤颜色变红,温度升高;而这些炎症反应又会进一步引起局部充血和毛细血管壁通透性增高,积聚渗出物而致局部皮肤红肿。本研究结果显示:与盐水组比较,黄芩组、黄蒲组和硼酸组大鼠右耳的表皮细胞中炎症反应细胞数均减少,其中黄芩组和硼酸组较黄蒲组显著减少,而黄芩组与硼酸组间未见明显统计学意义,提示复方黄芩“水膜”治疗急性湿疹具有一定的抗炎作用。

急性湿疹最常见的并发症就是继发感染,最常

见因素是患者由于瘙痒难忍而搔抓,造成原来的湿疹皮损感染出现周围现脓疱及脓性分泌物。研究表明,在急性湿疹中感染菌种以金黄色葡萄球菌阳性率最高,且高于亚急性、慢性湿疹的金黄色葡萄球菌检出率,说明金黄色葡萄球菌与急性湿疹继发感染密切相关。临床上在瘙痒-搔抓-皮肤增厚-瘙痒的循环中,细菌感染反复加重,增加急性湿疹的皮损渗出分泌物,而这些分泌物可能为金黄色葡萄球菌寄生提供了一定生存条件^[18-19]。本研究结果显示,黄芩组 MIC 为 15.6 mg/mL(1:16),MBC 为 7.8 mg/mL(1:8),高于硼酸而低于黄蒲组,提示复方黄芩“水膜”在体外急性湿疹研究中具有一定的抑制金黄色葡萄球菌的作用。

总之,复方黄芩“水膜”外用治疗急性湿疹能有效改善大鼠的肿胀度,减少大鼠右耳的表皮细胞中炎症反应细胞数,同时抑制金黄色葡萄球菌,有效改善大鼠急性湿疹的症状,疗效显著,为临床广泛应用提供了基础实验依据。

参考文献

- [1]贾洁,王长奎. 中西药物联合治疗婴幼儿急性湿疹的疗效观察[J]. 当代医学,2011,17(20):152-153.
- [2]林清,张建军,李伟,等. 五倍子与黄柏外用治疗急性湿疹的配伍合理性研究[J]. 中华中医药杂志,2011,31(9):2126-2129.
- [3]刘彬. 自拟方皮炎康汤治疗急性湿疹疗效观察[J]. 中国社区医师:医学专业,2011,13(30):208-209.
- [4]Ferreira eVEC, Pimentel MI, Valet-Rosalino CM, et al. Resolution of cutaneous leishmaniasis after acute eczema due to intralesional meglumine antimoniate[J]. Rev Inst Med Trop Sao Paulo, 2014, 56(4): 361-2.
- [5]Zhao T, Liu WL, Wu P, et al. A randomized, placebo controlled study

on Fangfeng Tongsheng granule in treatment of sub-acute eczema[J].

Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2015, 40(7):1415-8.

- [6]樊梅,林军. 苦参荆芥饮湿敷治疗急性湿疹疗效观察[J]. 陕西中医, 2012, 33(7):861-862.
- [7]霍亚兰,李凡,蔡华,等. 白芍总苷联合阿维 A 治疗掌跖部慢性角化性湿疹疗效观察[J]. 中国医药, 2012, 7(1):91-92.
- [8]单敬文. 龙胆泻肝汤治疗急性湿疹 60 例[J]. 光明中医, 2013, 28(1):87-88.
- [9]霍伟红. 抗过敏汤对急性湿疹抗过敏的实验研究[J]. 中国医药指南, 2010, 08(30):61-62.
- [10]黄早发,王冰. 裸花紫珠胶囊联合除湿止痒洗液治疗急性湿疹疗效观察[J]. 中国临床医生, 2013, 41(6):61-62.
- [11]罗继红,钟江. 龙胆泻肝汤合六一散治疗急性湿疹疗效观察[J]. 辽宁中医药大学学报, 2013, 18(3):116-117.
- [12]薛文辉. 中药黄芩外用治疗急性湿疹的疗效观察及其药理分析[J]. 现代诊断与治疗, 2014, 22(9):2012-2013.
- [13]于希军. 双黄连粉针湿敷治疗急性湿疹临床观察[J]. 安徽中医学院学报, 2013, 32(5):31-33.
- [14]覃永健,温志娟. 急性湿疹外洗方组方规律探讨[J]. 中医外治杂志, 2012, 21(1):57-58.
- [15]Yao J, Li NF. Clinical observation on pricking and blood-letting and cupping with a three-edge needle for treatment of acute eczema[J]. Chinese Acupuncture and Moxibustion, 2007, 27(6):424-6.
- [16]葛一漫,张朝明,胡一梅,等. 马齿苋提取物对急性湿疹大鼠皮肤 TNF- α 与 IL-4 表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2014, 30(12):1637-1640, 1646.
- [17]姚春海,迟慧彦,宋艳丽,等. 清热除湿对急性湿疹患者细胞因子的影响[J]. 第四军医大学学报, 2008, 29(1):94-95.
- [18]Acute eczema Research Group. Acute eczema[J]. Concours Med, 1965, 87(24):4102.
- [19]李晓睿,李咏梅,宋瑜,等. 苦黄注射液联合复方甘草酸苷治疗急性湿疹 30 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2011, 43(4):50-52.

(2017-07-07 收稿 责任编辑:张雄杰)

(上接第 80 页)

- [9]马家宝,朱文,周清华. bag-1、bcl-2 和 bax 在非小细胞肺癌中的表达和意义及其与化疗多药耐药相关性的研究[J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(10):1089-1094.
- [10]王堃,何娜萍,吴琼,等. 血管内皮生长因子在肺癌中的临床应用价值[J]. 检验医学, 2016, 31(9):765-769.
- [11]孟谊,杨杨,樊祥山,等. VEGF、EGFR 的表达与非小细胞肺癌生物学行为的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(5):633-636.
- [12]曹文荣,闫文修,王雪利,等. 非小细胞肺癌组织中 VEGF 和 Bax

的表达及意义[J]. 重庆医学, 2016, 45(3):307-309.

- [13]黄信刚,周淮英. 表皮生长因子受体在肺癌、肺结核的表达[J]. 中国现代医学杂志, 2005, 15(10):1509-1511.
- [14]霍婷婷,贾金虎. EGFR 基因检测在非小细胞肺癌诊疗应用中的新进展[J]. 癌症进展, 2016, 14(6):507-509, 513.
- [15]赵军,刘叙仪,张青云,等. 晚期非小细胞肺癌患者外周血 VEGF 和 bFGF 及 MMP-9 水平与预后的关系[J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(11):676-679.

(2018-02-09 收稿 责任编辑:杨觉雄)